

Ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda

Aportación original
Vol. 63
Supl. 1

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia

Sharon Berenice Morales-Montes^{1a}, Salvador Atilano-Miguel^{1b}, María de Lourdes Barbosa-Cortés^{1c}

Resumen

El interés en los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 ha aumentado en los últimos años. Diversos estudios sugieren que la suplementación con estos ácidos grasos disminuye el riesgo metabólico, los niveles plasmáticos de triglicéridos y atenúan la pérdida de la masa magra, modulando la respuesta inflamatoria. En adultos con cáncer, los resultados de diferentes estudios que han evaluado los efectos de la administración de estos ácidos grasos sugieren que pueden ser utilizados como adyuvantes durante el tratamiento actuando como agonistas de receptores, modulando diferentes vías moleculares, reduciendo la respuesta inflamatoria, aumentando la eficacia de la quimioterapia y, en consecuencia, mejorando la supervivencia global de los pacientes con cáncer. El papel de la nutrición en el tratamiento onco-hematológico no se ha comprendido lo suficiente, pese a que el estado nutricional es un factor pronóstico modificable. Actualmente, la evidencia que demuestra el efecto de la suplementación con estos ácidos grasos en pacientes pediátricos con leucemia es limitada y reporta beneficios relacionados con la preservación de la masa magra, control de dislipidemias, factores de riesgo cardiovascular y hepatotoxicidad por metotrexato durante la terapia. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es destacar los resultados de los estudios de intervención con estos ácidos grasos realizados en población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda publicados hasta el momento.

Abstract

Interest in omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids has increased in recent years. Several studies suggest that supplementation with these fatty acids decreases metabolic risk, plasma triglyceride levels and attenuates the loss of lean body mass, modulating the inflammatory response. In adults with cancer, the results of different studies that have evaluated the effects of the administration of these fatty acids suggest that they can be used as adjuvants during treatment acting as receptor agonists, modulating different molecular pathways, reducing the inflammatory response, increasing the efficacy of chemotherapy and consequently improving the overall survival of cancer patients. The role of nutrition in onco-hematological treatment has not been sufficiently understood, although nutritional status is a modifiable prognostic factor. Currently, the evidence demonstrating the effect of supplementation with these fatty acids in pediatric patients with leukemia is limited. It reports benefits related to the preservation of lean body mass, control of dyslipidemias, cardiovascular risk factors, and methotrexate hepatotoxicity during therapy. Therefore, this review highlights the results of intervention studies with these fatty acids performed in the pediatric population with acute lymphoblastic leukemia published so far.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Ciudad México, México

ORCID: 0009-0007-4648-066X^a, 0009-0008-9484-3477^b, 0000-0003-2448-7434^c

Palabras clave

Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras
Ácidos Grasos Omega-3
Suplementos Dietéticos
Factores de Riesgo de Enfermedad Cardíaca
Masa Magra

Keywords

Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma
Fatty Acids, Omega-3
Dietary Supplements
Heart Disease Risk Factors
Lean Body Mass

Fecha de recibido: 08/08/2024

Fecha de aceptado: 12/09/2024

Comunicación con:

María de Lourdes Barbosa Cortés
✉ bcmariade@hotmail.com
☎ 55 5627 6944, extensión 22484

.....
Cómo citar este artículo: Morales-Montes SB, Atilano-Miguel S, Barbosa-Cortés ML. Ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63 Supl 1:e6372. doi: 10.5281/zenodo.14199883



Licencia CC 4.0

Copyright:© 2025 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer pediátrico más frecuente en menores de 14 años.¹ En las últimas tres décadas se ha alcanzado una tasa de supervivencia del 90%,² sin embargo, esto se ha relacionado con un mayor desarrollo de comorbilidades asociadas al tratamiento, principalmente: alteraciones en la composición corporal, dislipidemias, hipertensión y resistencia a la insulina, factores de riesgo que incrementan la morbimortalidad a lo largo de la vida de los sobrevivientes de LLA infantil.^{3,4}

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (AGPI- ω 3) son considerados inmunonutrientes, los cuales han sido empleados en la terapia nutricional de los pacientes con cáncer debido a su amplio efecto biológico.⁵ Se les atribuyen importantes propiedades antiinflamatorias, una acción directa en la inhibición de la carcinogénesis y expansión tumoral, así como una reducción del riesgo de complicaciones secundarias derivadas del tratamiento oncológico.⁶ En los pacientes pediátricos con LLA la suplementación con AGPI- ω 3, específicamente el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA), han mostrado tener efectos positivos en la toxicidad derivada del tratamiento, lo que representa una forma no farmacológica potencial para atenuar los efectos adversos que presentan estos pacientes. El objetivo de esta revisión es destacar los resultados de los estudios de intervención con AGPI- ω 3 realizados en población pediátrica con LLA publicados hasta el momento.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos *PubMed* y *Elsevier*. Se incluyeron ensayos clínicos y diseños cuasiexperimentales en inglés publicados en los últimos 15 años en los que se realizó una suplementación con AGPI- ω 3 en pacientes pediátricos con LLA. Los términos de búsqueda utilizados fueron: *leucemia, leucemia linfoblástica aguda, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3, suplementación, nutraceuticos, ensayo clínico, cardiotoxicidad por doxorubicina, hepatotoxicidad por metotrexate, dislipidemias, riesgo cardiovascular, composición corporal e inflamación*.

Resultados

Características generales de los AGPI- ω 3

Los AGPI- ω 3 son cadenas hidrocarbonadas que presentan una doble insaturación en la tercera posición al final

del extremo metilo, los cuales incluyen al ácido α -linolénico (ALA;18:3), ácido estearidónico (SDA;18:4), EPA (20:5), ácido docosapentaenoico (DPA; 22:5) y el DHA (22:6).^{7,8} La fuente primaria del ALA son las plantas, nueces y semillas de linaza y chía.⁷ El EPA y DHA proceden, principalmente, del hígado de pescados grasos, siendo el salmón la principal fuente de AGPI- ω 3 y de la producción de suplementos en la industria alimentaria.^{7,9} El 98% de los suplementos de AGPI- ω 3 de origen vegetal y animal se encuentran en forma de triacilgliceroles, seguidos de fosfolípidos, diacilgliceroles y ésteres de colesterol.⁹ En el organismo se encuentran disponibles como EPA y DHA y en menor cantidad como DPA.⁸ Su metabolismo se lleva a cabo por la acción de diferentes elongasas (2 y 5), desaturasas (Δ 6 y Δ 5) y β -oxidación, el cual ocurre principalmente en el hígado y depende de factores dietéticos, genéticos, deficiencias nutricionales, el sexo y polimorfismos presentes en estas enzimas. Estos ácidos grasos se producen y acumulan en sitios específicos en función a la necesidad selectiva de los tejidos.^{9,10} Sin embargo, el tipo de ácido graso dependerá de la disponibilidad en la dieta, los procesos metabólicos, el tipo específico de célula o tejido y la naturaleza de los fosfolípidos presentes. Los AGPI- ω 3 forman parte importante de los fosfolípidos de la membrana, una mayor ingesta de EPA y DHA a través de una suplementación puede aumentar su incorporación en ella.¹⁰ Los AGPI- ω 3 y ω 6 son esenciales para la síntesis de eicosanoides, (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y ácido hidroxieicosatetraenoico), mediadores importantes de los procesos pro/antiinflamatorios que intervienen en diversas acciones fisiológicas, como la agregación plaquetaria, vasoconstricción, respuesta inmune, crecimiento y proliferación celular.^{6,7,10} También han sido reconocidos como precursores de la síntesis de mediadores lipídicos especializados, como las resolvinas producidas a partir de EPA (serie E) y DHA (serie D) y las protectinas o neuroprotectinas así como maresinas producidas a partir de DHA.¹⁰

Suplementación de AGPI- ω 3 en pacientes pediátricos con LLA

Los ácidos grasos desempeñan un papel directo en la señalización celular, influyen en la expresión génica y funcionan como sustrato para la biosíntesis de mediadores lipídicos biológicamente activos. Por lo tanto, las modificaciones del entorno lipídico pueden generar alteraciones de las respuestas metabólicas en la función celular y tisular, permitiendo que estas puedan ser utilizadas con un enfoque terapéutico.¹⁰

Estudios previos han reportado efectos benéficos de la suplementación con AGPI- ω 3 en pacientes con diabetes, cáncer, enfermedades neurológicas y visuales, depresión, Alzheimer y en el binomio madre-hijo.⁷ Sin embargo, pocos

autores han evaluado el efecto de estos en pacientes pediátricos con LLA durante el tratamiento (figura 1).

Malnutrición y composición corporal

La incidencia de malnutrición, desnutrición y obesidad entre los pacientes pediátricos con cáncer es elevada y se ha asociado a un mayor riesgo de morbimortalidad, tasa de recaída temprana y presencia de efectos adversos durante el tratamiento.⁶

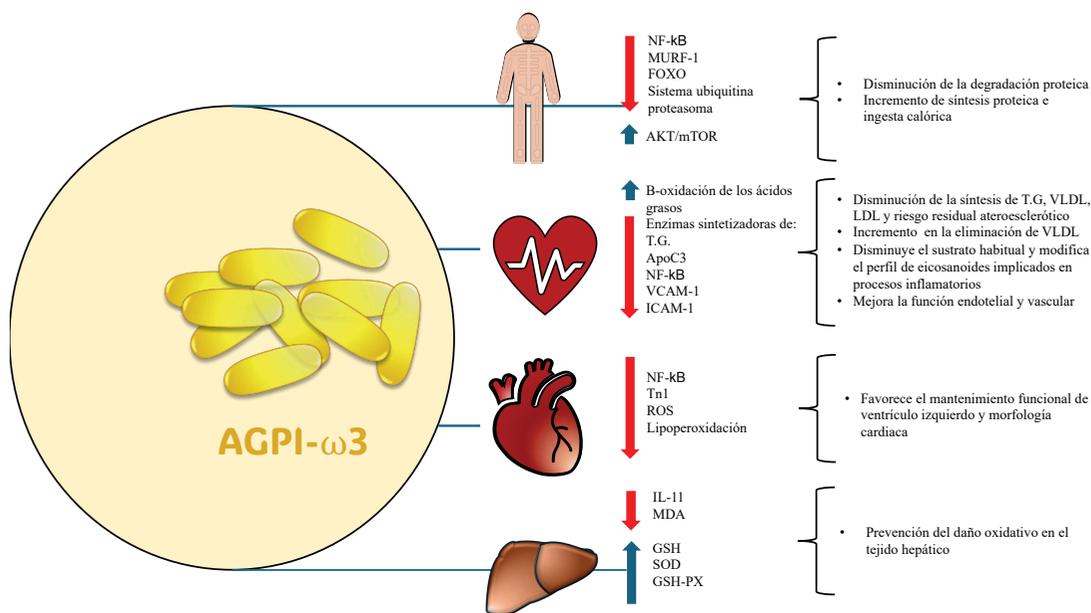
La obesidad en estos pacientes es el resultado de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, generando resistencia a la insulina, aumento de los niveles de glucosa circulante, ácidos grasos libres y aminoácidos.¹¹ Por otra parte, los glucocorticoides utilizados en el tratamiento de estos pacientes estimulan el apetito, ocasionando preferencia por alimentos de alto contenido calórico. También se ha descrito que en presencia de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 hay incremento de la grasa corporal, debido a la hipertrofia y la diferenciación de las células del estroma adiposo y de los preadipocitos a adipocitos maduros.¹² Adicionalmente, el deterioro de la masa muscular puede ser causado por malnutrición, infecciones, reducción de la actividad física y tratamiento con glucocorticoides,¹³ debido al incremento en la degradación de proteína y disminución en

la síntesis, por lo cual son considerados agentes inductores de atrofia muscular.¹⁴

Estudios *in vitro* e *in vivo* han descrito el efecto de EPA y DHA en la disminución de la degradación de la proteína muscular por diferentes mecanismos, como la atenuación de la producción de citocinas proinflamatorias dependientes de la vía de señalización del factor nuclear kappa B (NF-κB), la inhibición de factores de transcripción asociados a la degradación proteica como la proteína muscular RING-finger-1 (MURF-1), FOXO y el sistema ubiquitina-proteasoma, así como el incremento de la síntesis proteica a través de la vía AKT/mTOR. Otra importante vía de acción es a través de la producción de resolvinas, protectinas y maresinas, las cuales disminuyen la producción de mediadores inflamatorios, favoreciendo la conservación de la masa muscular y disminución de la degradación proteica.¹⁵

En este sentido, Bayram *et al.* evaluaron el efecto clínico de un suplemento oral con alto contenido proteico y energético a base de EPA en 52 pacientes, 29 con LLA en la etapa de intensificación y 23 pacientes con tumores sólidos. Se asignaron 33 pacientes en el grupo de intervención (7.7 ± 2.7 años) y 19 pacientes en el grupo control (7.1 ± 3.5 años). El grupo de intervención recibió un suplemento alimenticio de la marca Abbott Pro Sure, el cual, por lata de 240 ml, aportaba 300 kcal, 16 g de proteína y 1.09 g de

Figura 1 Efectos de la suplementación con AGPI-ω3 en pacientes pediátricos con LLA



NF-κB: factor nuclear kappa B; MURF-1: proteína muscular RING-finger-1; T.G.: triglicéridos; ApoC3: apolipoproteína C-III; VCAM-I: molécula de adhesión celular vascular 1; ICAM-I: molécula de adhesión intercelular 1; Tn1: troponina 1; ROS: especies reactivas de oxígeno; IL-11: interleucina 11; MDA: malondialdehído; GSH: glutatión; SOD: enzima superóxido dismutasa; GSH-PX: glutatión peroxidasa; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad

EPA (600 kcal, 32 g proteína, 2.18 g EPA/día) el cual debían consumir 2 veces al día durante 3 meses. A los 6 meses de suplementación en el grupo de intervención se observó un menor porcentaje de pacientes con pérdida de peso en comparación con el grupo control (6.7% frente a 50%, $p = 0.03$). El grupo de pacientes con LLA suplementados ($n = 18$) mostró menor pérdida de peso (5.6% frente a 54.5%, $p = 0.006$) y una menor disminución del IMC (11.1% frente a 54.5%, $p = 0.018$) comparado con el grupo control.¹⁶ En un estudio piloto de nuestro grupo de investigación, el objetivo fue evaluar el efecto de la suplementación con AGPI- ω 3 sobre los cambios en la composición corporal en niños con LLA durante 3 meses, quienes fueron evaluados en el momento del diagnóstico, durante la remisión y 3 meses después del diagnóstico. El grupo de intervención ($n = 19$) recibió cápsulas de AGPI- ω 3 que contenían 225 mg de DHA, 45 mg de EPA y 20 mg de otros AGPI- ω 3 con una dosis de 0.100 g/kg/día durante 3 meses, mientras que el grupo placebo ($n = 22$) recibió 500 mg de aceite de girasol. Ambos grupos recibieron un suplemento, *Frebini Plus* (Fressenius®Kabi), que cubría el 15% de su requerimiento energético total. La masa magra corporal disminuyó significativamente en ambos grupos, sin embargo, esta pérdida fue mayor en el grupo placebo que en el grupo AGPI- ω 3 tanto en la remisión ($p = 0.044$) como a los 3 meses de suplementación ($p = 0.039$). La masa muscular en la remisión se correlacionó directamente con el aumento en eritrocitos de DHA ($r = 0.487$, $p = 0.034$) y EPA ($r = 0.499$, $p = 0.030$) en el grupo AGPI- ω 3.¹³

Por otra parte, la anorexia afecta del 40 al 60% de los pacientes recién diagnosticados de cáncer. La ingesta calórica oral insuficiente compromete el estado nutricional del paciente, lo que indirectamente puede disminuir la tolerancia a la quimioterapia y la supervivencia.¹⁷ Uno de los mecanismos mediante el cual actúan los AGPI- ω 3 en el cerebro es la supresión de las citoquinas proinflamatorias, disminuyendo la anorexia en estos pacientes.¹⁸ Abu Zaid *et al.* investigaron el efecto de la suplementación de aceite de pescado en 51 pacientes pediátricos (4 a 12 años) con leucemia en el incremento del apetito, ingesta calórica y peso corporal, 26 pacientes fueron asignados en el grupo de intervención y 25 en el grupo control. Ambos grupos recibieron una malteada de leche entera para incrementar la ingesta calórica y el grupo de intervención fue suplementado con cápsulas de aceite de pescado, cada cápsula contenía 1200 mg de AGPI- ω 3 (360 mg de EPA y 240 mg de DHA) durante 60 días. Los autores reportan un incremento significativo en el área muscular del brazo (0.13 cm frente a -0.09 cm, $p < 0.001$) y una tendencia a incrementar el consumo de energía y proteína en el grupo tratado, respecto al grupo control.¹⁹

Dislipidemia

Un alto porcentaje de los pacientes con LLA presentan dislipidemia, causada por la lipólisis del tejido adiposo periférico y visceral, menor oxidación de los ácidos grasos libres, aumento en la producción hepática de triglicéridos y mayor secreción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Estas alteraciones son frecuentes en el tratamiento con L-asparaginasa, ya que incrementa la síntesis endógena de VLDL y disminuye la actividad enzimática de la lipoproteína lipasa, lo que produce una disminución de la degradación de triglicéridos resultando en hipertrigliceridemia.²⁰

Por otra parte, los glucocorticoides estimulan la producción de lípidos *de novo* en los hepatocitos a través de una mayor expresión de la sintasa de ácidos grasos. El incremento del almacenamiento hepático, así como de la secreción de VLDL, generan un aumento de los triglicéridos en circulación.²¹

La suplementación con AGPI- ω 3 permite disminuir la hipertrigliceridemia por diferentes mecanismos, por ejemplo, mediante la reducción de la expresión de colesterol, ácidos grasos y enzimas sintetizadoras de triglicéridos, aumentando la β -oxidación de los ácidos grasos y disminuyendo la síntesis de triglicéridos y VLDL, también inhiben enzimas implicadas en la síntesis hepática de triglicéridos y conducen a una mayor eliminación de lipoproteínas VLDL y quilomicrones.²²

Salvador *et al.* evaluaron el efecto de un tratamiento combinado con AGPI- ω 3 y acipimox en comparación con la terapia estándar de fibratos comúnmente utilizada para disminuir la dislipidemia. En estos pacientes con LLA, la hipertrigliceridemia se presentó aproximadamente entre la segunda y tercera semana después de iniciada la quimioterapia de inducción. Los investigadores clasificaron a su población en tres grupos de acuerdo con el grado de hipertrigliceridemia que presentaban: a) *moderada* (> 500 -1000 mg/dL), b) *severa* (1000-2500 mg/dL) y c) *muy severa* (> 2500 mg/dL). Para este estudio seleccionaron únicamente a los pacientes que presentaban niveles de triglicéridos > 500 mg/dL. Los autores incluyeron 41 pacientes con hipertrigliceridemia (> 1 - < 18 años), a los cuales se les recomendó seguir una dieta baja en grasa, el 78% de la población de estudio redujo sus niveles de triglicéridos y colesterol en cuestión de días a semanas. Nueve pacientes no respondieron a la intervención dietética, los cuales recibieron un tratamiento adicional combinado de 1000 mg de AGPI- ω 3 (Omacor 1 cápsula/día con una dosis máxima de 3 cápsulas/día en un paciente) y 250 mg de acipimox (Olbetam 2 cápsulas/día como dosis máxima). Con este tratamiento, los niveles de triglicéridos y colesterol descendieron a valores normales en pocos días en 8 pacientes.²⁰

Por otra parte, Laumann *et al.* realizaron un estudio piloto en el que determinaron la posibilidad de una suplementación con aceite de pescado en pacientes pediátricos con LLA durante la quimioterapia de intensificación y su efecto sobre los niveles de triglicéridos y colesterol. En el grupo de intervención ($n = 7$) incluyeron a niños con diagnóstico de LLA, de 1 a 17.9 años que presentaran dislipidemia, los cuales fueron comparados con un grupo de controles históricos ($n = 22$). La suplementación se inició al terminar la quimioterapia de inducción a la remisión, en base a su peso corporal recibieron de 10 a 20 ml de aceite de pescado que contenía 2.4-4.8 g de EPA+DHA el cual consumieron durante, aproximadamente, 3 meses. El grupo que recibió la intervención presentó concentraciones menores de triglicéridos en el día 106 ($p = 0.025$) y concentraciones menores de triglicéridos y colesterol en el día 113 ($p = 0.016$, $p = 0.027$), en comparación con los controles históricos.²³

Riesgo cardiovascular e inflamación

La presencia de dislipidemias confiere un mayor riesgo cardiovascular y de aterosclerosis debido a las partículas remanentes ricas en colesterol y altamente aterogénicas, que por su gran tamaño no penetran eficazmente la capa endotelial en comparación con otras lipoproteínas, por lo que, dentro de la placa, favorecen la aterosclerosis y aumentan el contenido de colesterol.²⁴ Diversos estudios han reportado que la suplementación con AGPI- $\omega 3$ ejerce efectos favorables sobre el metabolismo de las lipoproteínas y los factores inflamatorios, oxidativos, tromboticos, vasculares y arritmogénicos implicados en enfermedades cardiovasculares;²⁵ ya que disminuye las concentraciones de la proteína apolipoproteína C-III (ApoC3) que se encuentra asociada a los remanentes, disminuyendo el riesgo residual aterosclerótico, la hipertrigliceridemia, el colesterol LDL y VLDL.^{8,24} Otros estudios han demostrado que el EPA y DHA disminuyen la producción del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e incrementan las concentraciones de citocinas antiinflamatorias como la interleucina-10 (IL-10).¹⁰

Barbosa *et al.* realizaron un análisis secundario de un ensayo clínico controlado aleatorizado, en el que buscaban evaluar el efecto de una suplementación con AGPI- $\omega 3$ sobre los factores de riesgo cardio-metabólico en niños con LLA durante el tratamiento, con el objetivo de reducir las concentraciones de citocinas proinflamatorias, triglicéridos e incrementar el colesterol HDL en estos pacientes. Se analizaron 14 pacientes en el grupo de intervención que recibieron la suplementación con AGPI- $\omega 3$ (0.100 g/kg/día) y 20 del grupo placebo que recibieron aceite de girasol (500 mg/día), durante 3 meses. El grupo que recibió la intervención con AGPI- $\omega 3$ presentó concentraciones menores de coleste-

rol ($p = 0.009$), VLDL ($p = 0.039$), triglicéridos ($p = 0.043$), índice aterogénico ($p = 0.042$) e IL-6 ($p = 0.025$) después de los 3 meses de suplementación comparado con el grupo placebo.³

Cardiotoxicidad

Las antraciclinas son agentes quimioterapéuticos eficaces para el tratamiento del cáncer. Su uso clínico se ha asociado con el desarrollo de cardiotoxicidad, la cual puede ser generada por la formación de radicales libres derivados del incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y el daño oxidativo dependiente de hierro.²⁶ También se ha demostrado un efecto protector de la suplementación con AGPI- $\omega 3$ contra la cardiotoxicidad generada por antraciclinas, debido a sus propiedades antiapoptóticas, antioxidantes y antiinflamatorias.²⁷ Los AGPI- $\omega 3$ reducen significativamente los niveles plasmáticos de la cardio troponina I (TnI), ROS y lipoperoxidación, favoreciendo el mantenimiento y función del ventrículo izquierdo y de la estructura cardíaca.²⁸

El Amrousy *et al.* evaluaron el posible efecto protector de los AGPI- $\omega 3$ sobre la cardiotoxicidad temprana inducida por doxorubicina en pacientes con LLA ($n = 60$, 8.7 ± 1.9 años). Los pacientes fueron divididos en dos grupos: el grupo de intervención ($n = 30$, 9 ± 2 años) recibió una suplementación con AGPI- $\omega 3$ (1000 mg/día) durante 6 meses, mientras que el otro grupo ($n = 30$, 8.5 ± 1.9 años) únicamente recibió el tratamiento onco-hematológico estándar. El grupo suplementado no presentó cambios en los marcadores cardiacos, como la isoenzima MB de la creatinina (CK-MB), péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) y TnI ($p < 0.001$) y en la velocidad sistólica máxima del anillo mitral del ventrículo izquierdo (LV S), mientras que el grupo control presentó un incremento en este parámetro ($p < 0.02$). En relación con los marcadores de estrés oxidativo, el glutatión (GSH) y la superóxido dismutasa (SOD) aumentaron significativamente, mientras que el nivel de malondialdehído (MDA) disminuyó significativamente en el grupo de tratamiento con AGPI- $\omega 3$ ($p < 0.05$) en comparación con el grupo control.²⁹

Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad es una complicación frecuente de la administración de metotrexate (MTX) a largo plazo, debido a que puede provocar la acumulación de poliglutamatos de MTX y una disminución de los niveles de folato.^{30,31,32} El aumento de la generación de ROS y nitrógeno favorecen el desarrollo y la progresión de la hepatotoxicidad.³¹ Se ha reportado el efecto protector de la suplementación con

AGPI- ω 3 en el modelo animal con hepatotoxicidad inducida por daunorrubicina. Estos estudios han descrito una disminución de MDA e IL-11, citocina que contribuye a la lipotoxicidad hepática e incremento de ROS³³ en los marcadores antioxidantes (GSH, SOD) y la glutatión peroxidasa (GSH-Px).²⁶

Elbarbary *et al.* investigaron el papel de AGPI- ω 3 como terapia adyuvante en niños y adolescentes con LLA ($n = 70$) durante la fase de mantenimiento y su efecto sobre la hepatotoxicidad inducida por MTX. Los pacientes fueron divididos en grupo A ($n = 35$) el cual recibió 3 cápsulas de AGPI- ω 3 (Super omega®, Safe Pharma), además de 20 mg/m² de MTX. Las cápsulas de AGPI- ω 3 contenían 1000 mg de aceite de pescado que aportaban 180 mg de EPA y 120 mg de DHA. Los pacientes del grupo B ($n = 35$) recibieron placebo (aceite de girasol) y 20 mg/m² de MTX, ambos grupos fueron seguidos durante 6 meses. Los pacientes del grupo A no presentaron diferencias significativas en cuanto a los niveles pre y postratamiento de bilirrubina total y directa, alanina transaminasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP). Los marcadores de estrés oxidativo (GSH, SOD y GSH-PX) evaluados no mostraron diferencias después de 6 meses de tratamiento en comparación con los niveles basales. Además, presentaron niveles bajos de enzimas hepáticas y MDA y niveles más altos de capacidad total antioxidante en comparación con el grupo placebo ($p < 0.001$).³¹

Discusión

La suplementación con AGPI- ω 3 en pacientes pediátricos con LLA ha demostrado ser un adyuvante potencial en el tratamiento onco-hematológico para la prevención y atenuación de diversos efectos adversos. En esta población se ha descrito un alto porcentaje (22-88%) de pacientes con malnutrición, incluyendo obesidad y desnutrición.^{13,19} Abu Zaid, Bayram, Barbosa *et al.* reportaron una menor pérdida de peso corporal, IMC y masa magra en el grupo suplementado con AGPI- ω 3, aunque hubo diferencias entre dosis, tiempo de suplementación y el método de análisis de la composición corporal. Es probable que estos resultados se deban, en parte, a la disminución en la degradación de proteína muscular por la acción antiinflamatoria e interacción con factores de transcripción de AGPI- ω 3 (cuadro I).

La hipertrigliceridemia es el principal factor de riesgo cardiovascular en estos pacientes. La suplementación con AGPI- ω 3 favorece la disminución de las concentraciones de triglicéridos.²² En este sentido, Salvador *et al.* reportaron que las concentraciones de colesterol y triglicéridos descendieron a valores normales en pacientes que recibieron la suplementación combinada de AGPI- ω 3 y acipimox, sin

embargo, los autores no especifican el tiempo de suplementación ni los periodos de evaluación, y tuvieron un número limitado de pacientes suplementados. Por otra parte, Lauermann *et al.* reportaron el mismo efecto en la disminución de triglicéridos y colesterol al realizar una suplementación con aceite de pescado. Independientemente del número de pacientes evaluados en los estudios, Barbosa *et al.* reportaron el mismo efecto positivo en la reducción de las concentraciones de triglicéridos, además de un menor índice aterogénico y concentraciones menores de IL-6 en el grupo de intervención en comparación con el grupo placebo. Estos resultados sugieren que la suplementación con AGPI- ω 3 en estos pacientes puede prevenir, retrasar y/o mitigar el desarrollo de dislipidemias y condiciones cardio metabólicas (cuadro I). Con respecto a la cardiotoxicidad y hepatotoxicidad generada por el tratamiento, el estudio realizado por El Amrousy *et al.* demostró que la suplementación con AGPI- ω 3 favoreció el incremento de factores antioxidantes (GSH y SOD), así como el mantenimiento estructural del ventrículo izquierdo. Por otra parte, Elbarbary *et al.* evaluaron el efecto de los AGPI- ω 3 sobre la hepatotoxicidad inducida por MTX, reportando un funcionamiento normal del hígado y mayor capacidad antioxidante comparado con el grupo placebo (cuadro I).

El uso de AGPI- ω 3 ha planteado pocas inquietudes en cuanto a efectos secundarios y se ha demostrado que no son tóxicos, se toleran bien y no presentan efectos secundarios significativos en ninguno de los ensayos revisados.⁶ Barbosa *et al.* reportaron la presencia de náuseas, vómito, constipación, dolor abdominal y diarrea, sin diferencia en la frecuencia de estos síntomas entre el grupo placebo y el de intervención. Actualmente, se recomienda no administrar una dosis mayor a 3 g/d de AGPI- ω 3 para evitar desencadenar una acción inflamatoria, estrés oxidativo y riesgo de hemorragia.⁶

Conclusiones

Estos resultados sugieren que la suplementación con AGPI- ω 3 en pacientes con LLA es segura y puede ser utilizada como adyuvante potencial durante el tratamiento, atenuando los efectos adversos relacionados con la quimioterapia. Sin embargo, es necesario realizar más investigaciones para ampliar el conocimiento de su efecto y mecanismos descritos a largo plazo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Cuadro I Ensayos clínicos que han evaluado el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en niños con leucemia

Autores	Dosis	Resultados
Bayram <i>et al.</i> , 2009 ¹⁶	ProSure Abbott 240 ml EPA 2.18 g/3 meses	Menor pérdida de peso ($p = 0.006$) y mayor tasa de remisión ($p = 0.036$)
Abu Zaid <i>et al.</i> , 2012 ¹⁹	720 mg EPA + 480 mg DHA/8 semanas	Aumento en la CMB ($p < 0.001$) y tendencia a incrementar la ingesta calórica y proteica ($p < 0.05$)
Elbarbary <i>et al.</i> , 2015 ³¹	180 mg EPA + 120 mg DHA/6 meses	Niveles bajos de MDA, bilirrubina total, directa y enzimas hepáticas ($p < 0.001$) y concentraciones mayores de antioxidantes ($p < 0.001$)
Salvador <i>et al.</i> , 2018 ²⁰	1000 mg AGPI- ω 3 + 250 mg acipimox	Disminución en las concentraciones de triglicéridos y colesterol
Laumann <i>et al.</i> , 2020 ²³	10-20 ml aceite de pescado, 2.4-4.8 g EPA + DHA/~3 meses	Disminución en las concentraciones de triglicéridos y de colesterol total
El Amrousy <i>et al.</i> , 2021 ²⁹	1000 mg AGPI- ω 3/6 meses	Concentraciones menores de marcadores cardiacos ($p < 0.001$) a los 6 meses
Barbosa <i>et al.</i> , 2023 ³	0.100g/kg/día AGPI- ω 3/3 meses	Concentraciones menores de colesterol ($p = 0.009$), VLDL ($p = 0.039$), triglicéridos ($p = 0.043$), IL-6 ($p = 0.025$) y IAP ($p = 0.043$)
Barbosa <i>et al.</i> , 2023 ¹³	225 mg DHA + 45 mg EPA + 20 mg de otros AGPI- ω 3/3 meses	Menor pérdida de masa magra a la remisión ($p = 0.044$) y a los 3 meses de la suplementación ($p = 0.039$)

CMB: circunferencia media de brazo; IMC: índice de masa corporal; MDA: malondialdehído; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; IL-6: interleucina 6; IAP: índice aterogénico; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; AGPI- ω 3: ácidos grasos poliinsaturados omega-3

Referencias

- Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103.
- Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2020;105(11):2524-2539.
- Barbosa-Cortes L, Atilano-Miguel S, Martin-Trejo JA, et al. Effect of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiometabolic factors in children with acute lymphoblastic leukemia undergoing treatment: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14:1120364.
- Mogensen PR, Grell K, Schmiegelow K, et al. Dyslipidemia at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231209.
- Freitas RDS, Campos MM. Protective effects of omega-3 fatty acids in cancer-related complications. *Nutrients.* 2019;11(5): 945.
- Podpeskar A, Crazzolara R, Kropshofer G, et al. Omega-3 fatty acids and their role in pediatric cancer. *Nutrients.* 2021;13 (6):1800.
- Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annual Review of Food Science and Technology.* 2018;9:345-381.
- Watanabe Y, Tatsuno I. Prevention of cardiovascular events with omega-3 polyunsaturated fatty acids and the mechanism involved. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 2020;27 (3):183-198.
- Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance — A review. *Life Sciences.* 2018;203:255-267.
- Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: From molecules to man. *Biochemical Society Transactions.* 2017;45(5):1105-1115.
- Orgel E, Sea JL, Mittelman SD. Mechanisms by which obesity impacts survival from acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019;2019(54):152-156.
- Alan IS, Alan B. Side Effects of Glucocorticoids. In: *Pharmacokinetics and Adverse Effects of Drugs - Mechanisms and Risks Factors.* 2018;(6):93-113.
- Barbosa-Cortés L, Martínez-Vieyra X, Mejía-Aranguré JM, et al. Pilot study on the effect of supplementation with long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids on body composition in children with acute lymphoblastic leukemia: randomized clinical trial. *Clinical Nutrition.* 2023;42(9):1759-1769.
- Kuo T, Harris CA, Wang JC. Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;380 (1-2):79-88.
- Gorjao R, dos Santos CMM, Serdan TDA, et al. New insights on the regulation of cancer cachexia by N-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacology and Therapeutics.* 2019;196:117-134.
- Bayram I, Erbey F, Celik N, et al. The use of a protein and energy dense eicosapentaenoic acid containing supplement for malignancy-related weight loss in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(5):571-4.
- Sandhya L, Devi-Sreenivasan N, Goenka L, et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of Olanzapine for Chemotherapy-Related Anorexia in Patients With Locally Advanced or Metastatic Gastric, Hepatopancreaticobiliary, and Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(14): 2617-2627.
- Goncalves CG, Ramos EJB, Suzuki S, et al. Omega-3 fatty acids and anorexia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2005;8(4):403-7.
- Zaid ZA, Shahar S, Jamal ARA, et al. Fish oil supplementation is beneficial on caloric intake, appetite and mid upper arm muscle circumference in children with leukaemia. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21(4):502-10.

20. Salvador C, Entenmann A, Salvador R, et al. Combination therapy of omega-3 fatty acids and acipimox for children with hypertriglyceridemia and acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Lipidol.* 2018;12(5):1260-1266.
21. Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 2011;60(11):1500-10.
22. Backes J, Anzalone D, Hilleman D, et al. The clinical relevance of omega-3 fatty acids in the management of hypertriglyceridemia. *Lipids in Health and Disease.* 2016;15(1):118.
23. Laumann RD, Iversen T, Mogensen PR, et al. Effect of Fish Oil Supplementation on Hyperlipidemia during Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment—A Pilot Study. *Nutr Cancer.* 2021;73(9):1816-1820.
24. Sherratt SCR, Libby P, Budoff MJ, et al. Role of Omega-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: the Debate Continues. *Current Atherosclerosis Reports.* 2023;25(1):1-17.
25. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2020;324(22):2268-2280.
26. Wu B Bin, Leung KT, Poon ENY. Mitochondrial-Targeted Therapy for Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23 (3):1912.
27. Uygun R, Aktas C, Tulubas F, et al. Cardioprotective effects of fish omega-3 fatty acids on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2014;33(4):435-45.
28. Xue H, Ren W, Denking M, et al. Nutrition Modulation of Cardiotoxicity and Anticancer Efficacy Related to Doxorubicin Chemotherapy by Glutamine and ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2016;40(1):52-66.
29. El Amrousy D, El-Afify D, Khedr R, et al. Omega 3 fatty acids can reduce early doxorubicin-induced cardiotoxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(7):e29496.
30. Hagag A, AbdElaal A, Elfaragy M, et al. Therapeutic Value of Black Seed Oil in Methotrexate Hepatotoxicity in Egyptian Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Infect Disord Drug Targets.* 2015;15(1):64-71.
31. Elbarbary NS, Ismail EAR, Farahat RK, et al. ω -3 fatty acids as an adjuvant therapy ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A randomized placebo-controlled study. *Nutrition.* 2016;32(1):41-7.
32. Abdelaziz RM, Abdelazem AZ, Hashem KS, et al. Protective effects of hesperidin against MTX-induced hepatotoxicity in male albino rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020; 393(8):1405-1417.
33. Liu Y, Lin J, Chen Y, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit IL-11/STAT3 signaling in hepatocytes during acetaminophen hepatotoxicity. *Int J Mol Med.* 2021;48(4):190.